

BEST AVAILABLE COPY

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

2 237 648

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

⑫

N° 73 25981

⑤④ Perfectionnements aux suppositoires.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 M 31/00; A 61 K 9/02.

②② Date de dépôt 16 juillet 1973, à 15 h 13 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 7 du 14-2-1975.

⑦① Déposant : ZACOUTO Fred, résidant en France.

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Michel Nony, Conseil en brevets d'invention, 1, rue de Stockholm, Paris (8).

2237648

La présente invention a pour objet des perfectionnements aux véhicules solides de la voie digestive et notamment aux suppositoires destinés essentiellement à assurer une action directe au niveau du gros intestin et/capsules ^{aux}ingérées par voie buccale et destinées à exercer une action directe au niveau de l'oesophage, de l'estomac ou de l'intestin grêle.

Jusqu'à présent les suppositoires connus ont toujours été constitués de composés chimiques ou médicamenteux véhiculés par un agent progressivement fusible. Il en résulte que seule une action confinée dans des zones proches du rectum était possible, le suppositoire fondant généralement avant d'arriver à l'intérieur du côlon.

De plus, les suppositoires connus, étant uniquement capables d'une action bio-chimique, s'avèrent souvent peu efficaces, d'autant plus que l'organisme traité s'habitue fréquemment à l'action médicamenteuse de sorte que le médicament véhiculé perd son efficacité au fur et à mesure des administrations.

Ceci est particulièrement vrai dans le cas du traitement des constipations chroniques pour lesquelles le traitement s'avère souvent peu efficace.

La présente invention se propose de remédier à ces inconvénients et de fournir un suppositoire perfectionné susceptible de se maintenir à l'intérieur du gros intestin et d'y agir par différents moyens physiques ou chimiques.

L'invention a pour objet un véhicule de la voie digestive, tel que par exemple un suppositoire perfectionné caractérisé par le fait qu'il comporte une enceinte solide, expulsable et non fusible, ladite enceinte contenant des moyens agissant sur la paroi et/ou le contenu d'une portion du tube digestif, par exemple le gros intestin.

Selon un premier perfectionnement de l'invention, l'enveloppe de ladite enceinte du véhicule est susceptible de transmettre à la paroi de l'intestin des stimulations électriques, des moyens extérieurs ou intérieurs au suppositoire étant prévus pour créer ladite stimulation électrique.

Dans une première forme de réalisation, de ce perfectionnement l'enceinte comprend une source d'énergie électrique, telle qu'une micro-pile, et un circuit électrique alimenté par ladite source d'énergie électrique, pour provoquer la stimulation électrique de la paroi intestinale et/ou des muscles et nerfs.

abdominaux. De préférence, le circuit électrique est conçu de façon à délivrer à la paroi digestive, par exemple intestinale des impulsions itératives de stimulation électrique de fréquence appropriée à la stimulation des muscles lisses.

5 Dans une seconde forme de réalisation, ladite enceinte est dépourvue de source d'énergie, seul un circuit de stimulations étant présent. Ce circuit de stimulation présente alors une antenne susceptible de recueillir une énergie radio électrique de haute fréquence, par exemple de 250 000 à 500 000 Hz transmise
10 depuis l'extérieur du corps du patient par l'intermédiaire d'une antenne d'émission réalisant par exemple une boucle autour ou près du corps au niveau du véhicule.

Afin d'assurer la stimulation électrique du muscle intestinal, il est également possible en variante, de munir le
15 suppositoire de moyens permettant la mise en place d'un courant électrique de nature continue. Ainsi, afin d'assurer une stimulation au niveau rectal, il est possible de prévoir un suppositoire relié à l'extérieur du corps de patient par un conducteur électrique et coopérant avec une électrode disposée sur le corps du
20 patient, par exemple sous forme d'une ceinture, un générateur électrique étant relié d'une part au conducteur du suppositoire, d'autre part à l'électrode de façon à assurer le passage d'un courant concentré au niveau du suppositoire. L'action électrique du suppositoire peut être conjuguée avec une action médicamenteuse
25 et dans ce but le suppositoire peut également être revêtu, au moins partiellement d'une couche fusible contenant un médicament, par exemple un médicament contre la constipation.

Selon une autre variante, le suppositoire peut comprendre des moyens permettant d'émettre des impulsions électriques de
30 très haute fréquence, par exemple 5.000.000 de hertz et au-dessus, lesdites impulsions de haute fréquence étant destinées à avoir une action sur les processus chimiques de fermentation se produisant aux alentours du suppositoire.

Dans une troisième forme de réalisation l'enceinte est
35 également dépourvue de source d'énergie électrique et l'énergie électrique est alors amenée dans l'enceinte par l'intermédiaire d'un ou plusieurs conducteurs fixés au véhicule et aboutissant à une source d'énergie extérieure telle qu'un générateur d'impulsions basse fréquence.

40 De façon avantageuse, la paroi solide du véhicule est

au moins partiellement conductrice, la ou les plages conductrices formées par ladite paroi étant reliées au moyen de génération d'impulsions ou ^{de} courant pour transmettre lesdites charges électriques à la paroi par exemple la paroi intestinale. En variante, il est également possible de réaliser ladite paroi sous forme d'une mince couche diélectrique assurant un effet capacitif entre une armature interne présentée par le véhicule et la paroi de l'intestin.

10 Selon un deuxième perfectionnement de l'invention, appliqué principalement aux suppositoires l'enceinte du suppositoire présente un dispositif vibratoire pour exercer des vibrations mécaniques sur la paroi de l'intestin, ledit dispositif vibratoire étant constitué par exemple par un vibreur alimenté comme ci-dessus, soit par une pile intérieure soit à l'aide d'une transmission
15 radio électrique, soit encore depuis une source d'énergie extérieure par fils. On peut également prévoir une transmission d'énergie sous forme de champs magnétiques, ultrasonore ou infrasonore ou autres. La fréquence de vibration est avantageusement choisie entre 4 et 50 périodes.

20 Selon un troisième perfectionnement de l'invention, appliqué principalement aux suppositoires l'enceinte du suppositoire présente au moins une partie extensible sous l'influence d'un agent gonflant contenu dans l'enceinte ou amené dans celle-ci par l'intermédiaire d'un conduit de fluide aboutissant à l'extérieur.
25 Ledit agent gonflant peut être par exemple un liquide amené par l'extérieur ou un gaz comprimé soit libéré d'une micro capsule contenue dans l'enceinte soit provoqué par une réaction chimique à l'intérieur de l'enceinte. Le gonflement est limité à l'obtention d'un volume suffisant pour exciter la paroi intestinale mais
30 permettant l'expulsion consécutive du suppositoire gonflé.

Selon un quatrième perfectionnement de l'invention, l'enceinte du véhicule contient une charge médicamenteuse ou gazeuse ainsi qu'un dispositif permettant l'expulsion brutale, ou en variante progressive, de ladite charge. Le mécanisme d'expulsion
35 peut consister en une valve ou un clapet. Ledit mécanisme peut être avantageusement télécommandé depuis l'extérieur soit par fils conducteurs, soit par un champ de force par exemple radio-électrique grâce à une antenne et un circuit de réception accordé. En variante l'actionnement du distributeur peut être assuré par un
40 dispositif interne au suppositoire, assurant le fonctionnement du

mécanisme un certain temps après l'introduction ou fonctionnement par exemple sous l'action d'un paramètre intestinal tel que pression intrainestinale. Le mécanisme permettant l'expulsion progressive ou brutale peut, en variante, comporter des orifices
5 pratiqués dans la paroi non fusible et obturés par une matière fusible, par exemple du type constituant des parois de gelées.

La charge médicamenteuse peut être d'un type quelconque adapté à une action au niveau du gros intestin, telle que par exemple le médicament dénommé PROSTIGMINE, actif contre la conti-
10 pation des antibiotiques, des antiparasitaires, des ferments lactiques, et des corticoïdes peu solubles.

Selon un cinquième perfectionnement de l'invention, l'enceinte du suppositoire contient un dispositif susceptible d'exercer une action physique sur la paroi du gros intestin, telle
15 que par exemple une élévation de température, ou au contraire un refroidissement. Lorsque le suppositoire est prévu pour exercer une élévation de température, il contient de préférence une ou plusieurs résistances électriques alimentées par une source élec-
trique pouvant être soit une pile incorporée dans le suppositoire,
20 soit une source extérieure reliée par conducteur au suppositoire, soit encore une source radio-électrique émettant depuis l'extérieur du corps et coopérant avec une antenne située dans l'enceinte du suppositoire.

Dans le cas où le suppositoire est destiné à exercer
25 un effet local de refroidissement, le véhicule, par exemple un suppositoire est relié à un dispositif extérieur par deux canaux de circulation pour l'amenée et l'enlèvement d'un fluide refroidissant. En variante, un refroidissement instantané peut être obtenu en prévoyant dans le suppositoire un volume vide à l'intérieur
30 duquel on provoque brusquement la détente d'un gaz liquéfié par exemple du butane.

La commande de l'axe du suppositoire ou autre véhicule peut également, de façon avantageuse, s'effectuer par détection de la valeur d'un paramètre intestinal. De préférence, on peut
35 utiliser le pH dont la valeur varie le long du tube digestif. Ainsi le véhicule peut comprendre un capteur de pH, d'un type usuel, transformant le pH mesuré dans le tube digestif en une grandeur électrique correspondante. Cette grandeur électrique est adressée dans un circuit de déclenchement de façon à provoquer la mise en
40 oeuvre du dispositif actif du suppositoire au véhicule, lorsqu'une

valeur pré-déterminée de pH est rencontrée. En variante, il serait possible de prévoir dans le suppositoire un dispositif émetteur susceptible d'émettre la valeur du pH mesuré, la commande s'effectuant alors depuis l'extérieur à la suite de l'information ainsi
5 recueillie.

A titre d'exemple, pour un médicament destiné à être transporté et délivré par le véhicule au niveau du canol biliaire, la commande de la libération du médicament peut être provoquée lorsque le pH mesuré par le véhicule devient nettement basique,
10 ce qui, au sortir de l'estomac, correspond à l'arrivée près du canal biliaire. En variante, on peut également utiliser la détection du pH pour commander la fin d'une action dans un dispositif à auto-régulation. Ainsi, en cas d'insuffisance biliaire, le véhicule peut libérer un médicament d'excitation de l'activité biliaire tant que le pH reste au-dessous d'une valeur basique pré-déterminée. Dès que le pH atteint cette valeur, l'émission du médicament est interrompue pour reprendre lorsque, la bile étant dissipée, le pH tend à redescendre au-dessous de cette valeur.

Selon un premier mode de réalisation des différents
20 perfectionnements l'enceinte du suppositoire est réalisée au moyen d'une enveloppe au moins partiellement rigide réalisée en matière synthétique ou encore en métal, de préférence en métal ferromagnétique permettant si nécessaire le maniement ou l'immobilisation à l'aide d'un aimant extérieur.

25 En variante, selon un second mode de mise oeuvre, l'enveloppe de l'enceinte est déformable et est alors de préférence constituée d'une matière synthétique déformable ou encore d'un élastomère.

De façon avantageuse, l'enceinte peut être recouverte
30 d'un matériau fusible habituellement utilisé dans la réalisation des suppositoires et pouvant éventuellement contenir une charge médicamenteuse.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante faite à titre
35 d'exemple non limitatif, ainsi que du dessin annexé dans lequel :

- la figure 1 représente une vue en coupe longitudinale d'un suppositoire à action électrique.

- la figure 2 représente une vue en coupe longitudinale d'un suppositoire à action vibratoire.

- 40 - la figure 3 représente une vue en coupe longitudinale

d'un suppositoire libérateur d'une charge gazeuse.

- la figure 4 représente une vue en coupe longitudinale d'un suppositoire susceptible de libérer une charge liquide.

- la figure 5 représente une vue en coupe longitudinale d'une capsule susceptible de libérer un médicament.

En se référant à la figure 1, on voit un suppositoire selon l'invention comprenant un corps 1 en une matière synthétique telle que du polyéthylène, ce corps 1 comprenant une cavité centrale susceptible d'être obturée par un bouchon vissé 2. Dans la cavité ainsi déterminée est disposée une petite pile électrique 3 de faible durée de vie dont les poles respectifs coopèrent avec des conducteurs élastiques 4, 5 reliés à un circuit électronique représenté sous forme d'un bloc 6 fixé à la partie supérieure du corps 1.

Le circuit électrique représenté par le bloc 6, alimenté par les conducteurs 4 et 5 à partir de la pile 3, permet en utilisant la source de courant continu constitué par la pile, d'émettre des impulsions électriques par le conducteur 7 à une fréquence fixe de stimulation du muscle lisse intestinal.

Le conducteur 7 est relié à une ogive en métal ferromagnétique 8 fixé à force, grâce à un bourrelet intérieur, sur une rainure correspondante de la partie supérieure du corps 1.

Lorsque le suppositoire selon la figure 1 est administré il se déplace dans le gros intestin, et durant son déplacement il émet des impulsions de stimulation électriques qui parviennent soit directement, soit indirectement à la paroi du gros intestin, provoquant ainsi la contraction de cette paroi.

Le suppositoire est ainsi particulièrement approprié pour le traitement des constipations chroniques.

On se réfère à la figure 2.

Le suppositoire représenté présente un corps intermédiaire 9 en matière synthétique, par exemple en nylon, sur les deux extrémités duquel viennent s'agripper à force deux embouts en acier inoxydable 10 et 11. Le corps 9 est traversé dans sa partie centrale par une bobine d'induction électromagnétique 12 alimentée par deux conducteurs 13, 14 contenus dans une gaine 15 traversant l'extrémité arrière de l'embout 11. Ces conducteurs 13 et 14 sont reliés à un générateur électrique à courant alternatif (non représenté). La bobine 12 est traversée par un noyau 16 à aimantation persistante rappelée dans sa position intermédiaire par deux

2237648

ressorts antagonistes 17, 18. Les extrémités de la tige 16 s'applique respectivement contre les deux embouts métalliques 10 et 11. Lorsque à partir de la source extérieure on fait passer le courant alternatif dans la bobine 12, la bobine est excitée et, selon la polarité du courant, entraîne la tige 16 soit dans un sens, soit dans l'autre, la faisant vibrer à la fréquence du courant, ces vibrations étant transmises aux extrémités 10 et 11. La fréquence de vibrations est de préférence choisie entre 5 et 50 hertz.

10 Ce suppositoire est également adapté pour exercer une action en cas de constipation par transmission des vibrations à la paroi intestinale, provoquant ainsi la contraction de ce muscle.

On se réfère à la figure 3.

15 Le suppositoire représenté comporte un corps central 19 sur l'extrémité supérieure duquel est clipé un embout 20 muni d'une part d'un orifice borgne central 21 et d'une pluralité de petits orifices reliant la surface extérieure audit orifice central 21.

20 L'orifice central 21 débouche dans un orifice de dimension plus importante pratiqué dans le corps intermédiaire 19 et dans lequel est logé un ensemble comprenant une petite capsule métallique 23 renfermant une certaine quantité de gaz carbonique sous pression, surmontée d'une valve d'obturation 24 analogue à une valve classique pour la libération du gaz dans un briquet. Cette valve 24 présente une tige de valve dont on voit l'extrémité supérieure 25 qui, lorsqu'elle est soulevée vers le haut assure la libération du gaz contenu dans la capsule.

30 Afin d'effectuer le soulèvement de l'extrémité 25 de la tige de valve, le dispositif comprend une douille cylindrique creuse ferro-magnétique 26 constituant le noyau d'une petite bobine d'induction 27 disposée concentriquement à la douille 26 qui entoure elle-même la tige de valve 25. L'alimentation de l'électro-aimant ainsi constitué s'effectue par l'intermédiaire d'un conducteur 28 aboutissant au bobinage et se terminant par une langue élastique 29 solidaire du corps 19. Le retour électrique s'effectue par l'extrémité du bobinage 27 qui est mise en contact avec la masse métallique de la valve 24 et par conséquent avec la masse métallique de la capsule 23.

40 Le suppositoire comprend un élément inférieur 30 en matière plastique, par exemple en nylon comprenant sur sa paroi cylindrique un élément en forme d'anneaux fendu 31 constituant une

2237648

antenne réceptrice. Cette antenne annulaire 31 est reliée à un dispositif 32 présentant un circuit de réception accordé, en soi classique, permettant sous l'influence d'un champ électro-magnétique radiant depuis l'extérieur du corps, de transmettre par les
5 éléments de contact 29 et 32 une impulsion de courant électrique au bobinage 27 ce qui libère de façon extrêmement rapide la masse de gaz comprimé dans la capsule 23, le gaz libéré occupant, à la pression intestinale légèrement supérieure à la pression atmosphérique, un volume d'environ 10 cm³.

10 Le gonflement brutal dans un espace restreint de l'intestin se traduit par une brusque contraction de l'intestin de sorte que le suppositoire ainsi décrit est également efficace contre la constipation.

Au lieu de laisser le gaz s'échapper à travers les orifices 22 servant de brise-jet il serait également possible de disposer, à la place de l'embout 20, un élément gonflable recevant le gaz.

On se réfère à la figure 4.

Le suppositoire représenté sur la figure 4 comprend une
20 paroi en un élastomère facilement déformable 33 divisée en trois sections par deux bagues rigides 34 et 35 en matière synthétique, par exemple en nylon. Les trois parties 33 ainsi réalisées peuvent donc se déformer l'une par rapport à l'autre. De façon avantageuse une légère surpression peut être maintenue à l'intérieur de l'en-
25 veloppe 23 par la présence d'un gaz convenable.

A l'intérieur de l'enveloppe ainsi définie est disposée une poche déformable en élastomère 36 ladite poche contenant un liquide médicamenteux convenable. On voit sur la figure 4 la poche 36 dans sa position remplie. Dans cette position l'élastomère de la
30 poche 36 est fortement tendu de sorte que le liquide compris dans la poche 36 est comprimé par cette poche. La poche 36 est fixée sur un dispositif de valve 37 présentant un conduit d'évacuation 38 traversant l'anneau 34. Ce conduit 38 débouche dans un conduit central obturé par une tige ferro-magnétique 39 susceptible de
35 coulisser sous l'action d'une bobine d'induction 40 fixée à la partie supérieure du dispositif 37. La bobine 40 est alimentée par une petite pile 41 fixée sur l'extrémité émergente du noyau obturateur 39, et surmontée par un dispositif 42 constituant un interrupteur permettant, lorsqu'il est mis dans l'action, de déli-
40 vrer le courant de la pile 41, par un dispositif de conducteurs.

43 à l'enroulement 40. Ce dispositif 42 peut avantageusement être constitué d'un bilame classique susceptible d'assurer un contact électrique à une température de 37°, température qui est atteinte au bout d'un certain temps de présence du suppositoire à l'intérieur du corps.

En conséquence, lorsque la température est atteinte dans le dispositif 42, le bilame contenu dans ce dispositif ferme le contact de sorte que la pile 41 alimente l'enroulement 40 qui retire la tige 39 et permet ainsi au liquide contenu dans la poche 36 de s'échapper par le conduit 38 sous la pression élastique de cette poche.

On se réfère à la figure 5.

On voit sur cette figure un véhicule présentant la forme extérieure d'une gelule à absorption buccale. Ce véhicule présente une enveloppe 44 en un métal ferro-magnétique, l'enveloppe 44 étant composée de deux demi-enveloppes serties en leur milieu 45. La paroi de l'enveloppe 44 est traversée par une pluralité d'orifices bouchés chacun par un bouchon 46 réalisé en une matière fusible. Cette matière peut être choisie pour être fusible dans l'estomac ou au contraire uniquement dans l'intestin grêle. L'enceinte ainsi réalisée contient une charge pulvérulente 47 constituée d'un médicament convenable destiné à être libéré en un emplacement déterminé du tube digestif. Ce médicament peut être un anti-inflammatoire telle que de l'indométacine, un antibiotique, un produit d'activation ou d'inhibition d'une sécrétion intestinale etc...

Lorsque le patient ingère le véhicule représenté, celui-ci descend le long du tube digestif et la dissolution des bouchons 46 a lieu à partir du moment où ce véhicule rencontre les substances dissolvantes prévues selon la nature desdits bouchons.

Lorsque l'on désire, on peut suspendre provisoirement la progression du véhicule dans le tube digestif en appliquant, en un emplacement convenable, un aimant sur l'épiderme du patient, lequel empêche que se poursuive la descente du véhicule ferro-magnétique. On peut ainsi par exemple assurer un blocage temporaire du véhicule au niveau du duodénum ou encore en des emplacements prévus à l'avance dans l'intestin grêle. La libération de la charge médicamenteuse 47 s'effectue alors principalement dans la zone où le véhicule a été bloqué.

Bien que l'invention ait été décrite à propos d'une forme de réalisation particulière il est bien entendu qu'elle n'y est

nullement limitée et qu'on peut lui apporter diverses modifications sans pour cela s'éloigner ni de son cadre ni de son esprit, ainsi par exemple on peut dans un véhicule à absorption égale, disposer des moyens de stimulation électrique ou vibratoire ou de 5 décharges télécommandées d'un médicament ou d'un fluide. De même que les charges médicamenteuses transportées par les véhicules peuvent être extrêmement diverses, en fonction des affections traitées.

Ainsi en variante, on peut également prévoir un véhicule 10 à absorption buccale contenant un émetteur radio-électrique, émettant en continu sur une fréquence fixe comprise ^{entre} 20.000 et 200.000 hertz. Un dispositif de réception extérieur reçoit le rayonnement ayant traversé le corps afin de mesurer, en fonction de la plus ou moins grande absorption de ce rayonnement, des mo- 15 difications de volume correspondant à des modifications de la pression sanguine, selon le procédé en soi connu de la rheoplethysmographie. On obtient ainsi un moniteur du rythme cardiaque.

REVENDICATIONS

1. Véhicule de la voie digestive, caractérisé par le fait qu'il comporte une enceinte solide, expulsable et non fusible, ladite enceinte contenant des moyens agissant sur la paroi et/ou le contenu d'une portion du tube digestif.
2. Véhicule selon la revendication 1, notamment suppositoire, caractérisé par le fait qu'il comporte des moyens pour la transmission à la paroi du tube digestif de stimulations électriques dudit tube.
3. Véhicule selon la revendication 1, notamment suppositoire, caractérisé par le fait qu'il comprend un générateur de vibrations mécaniques de fréquence comprise entre 5 et 50 périodes.
4. Véhicule selon la revendication 1, notamment suppositoire, caractérisé par le fait qu'il comprend une partie extensible sous l'influence d'un agent gonflant.
5. Véhicule selon la revendication 1, notamment suppositoire, caractérisé par le fait qu'il comprend une capsule contenant une faible quantité de gaz et des moyens pour libérer ledit gaz.
6. Véhicule selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient une charge médicamenteuse ainsi qu'un dispositif d'expulsion de ladite charge.
7. Véhicule selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il comporte un émetteur radio-électrique émettant à une fréquence comprise entre 20.000 et 200.000 hertz.
8. Véhicule selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il comprend des moyens de modification de la température.
9. Véhicule selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait qu'il comprend une enveloppe ferromagnétique au moins partiellement rigide.
10. Véhicule selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que l'enveloppe de l'enceinte est déformable.
11. Véhicule, notamment suppositoire, selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisé par le fait que l'enveloppe de l'enceinte est recouverte d'un matériau fusible.
12. Véhicule selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il comporte un capteur de pH relié à un circuit de déclenchement de l'action du véhicule.

Fig.1

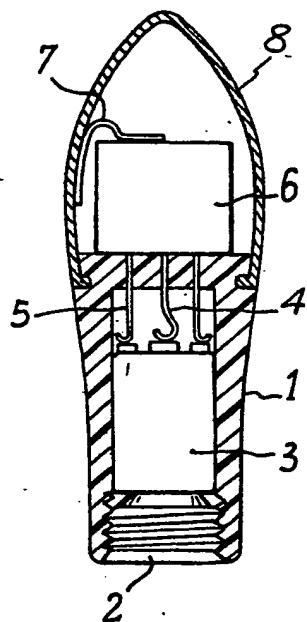


Fig.2

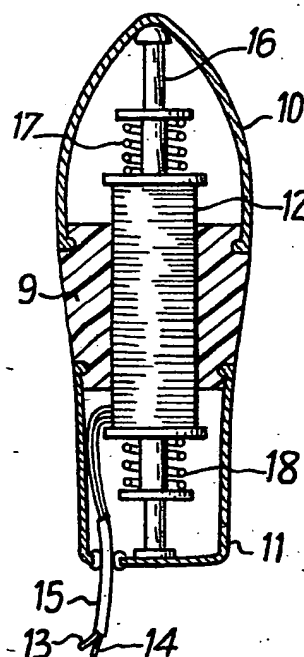


Fig.3

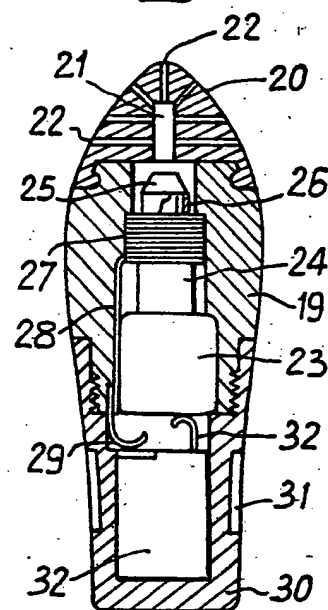


Fig.4

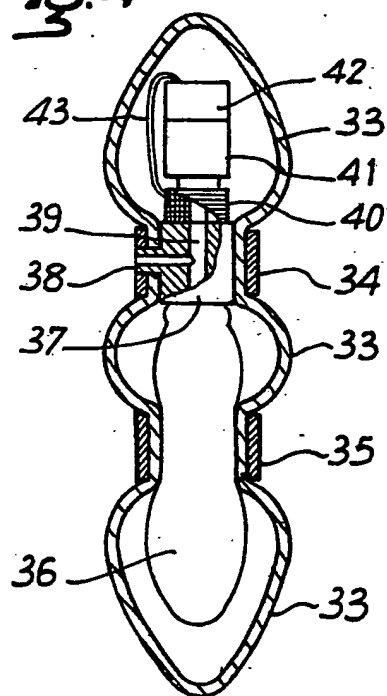
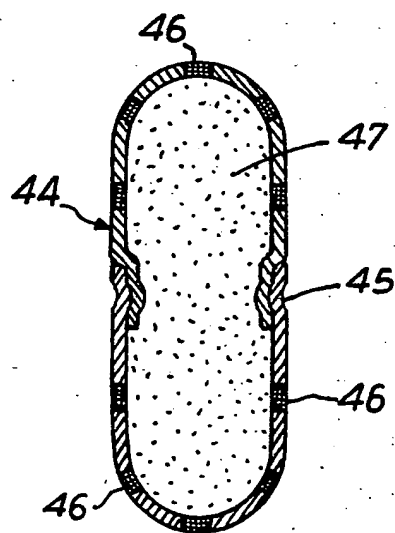


Fig.5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.